

Results of a survey on applied quality standards in non-interventional studies among the members of the German Association of Research-based Pharmaceutical Companies

Abstract

After the regulatory approval has been obtained, epidemiological studies are acknowledged scientific medical research methods for a new drug which provide additional knowledge about routine application of the drug in clinical daily routine. These studies are performed according to the recommendations of both international and national expert associations, the recommendations of the higher federal authorities in Germany and according to the recommendations of the associations of the pharmaceutical industry.

Two surveys among the member companies of the Association of Research-based Pharmaceutical Companies investigated the status of the implementation of the recommendations in the years 2008 and 2010 and compared the results with each other. It could be shown that these recommendations were implemented successfully and were fully adhered to during the conduct of non-interventional studies in Germany. The recommendations define a quality standard which justifies a high level of confidence in the validity of the data collected and the results from these investigations.

Keywords: non-interventional studies, observational studies, quality assurance, quality-assurance measures

Michael Hahn¹
Thorsten Ruppert²
Thomas D. Bethke³
Ferdinand Hundt⁴

1 Pfizer Pharma GmbH, Berlin, Germany

2 German Association of Research-based Pharmaceutical Companies, Berlin, Germany

3 Nycomed Germany GmbH, Konstanz, Germany

4 Sanofi-Aventis Germany GmbH, Berlin, Germany

Introduction

Within the context of the discussion about the efficacy and safety of innovative drugs it becomes more and more essential to obtain additional scientific data and evidence after the regulatory approval of a drug has been obtained in order to facilitate a comprehensive assessment of a new therapeutic option.

The evidence for the efficacy, besides tolerance and safety of a drug, is delivered by the results from controlled clinical trials of the phases II and III in a limited number of patients under defined treatment conditions. These trials are conducted in line with strict legal requirements as well as by the principles of the Guideline for Good Clinical Practice (GCP) of the International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) [1].

The marketing authorisation for a drug is based on a positive assessment of the risk-benefit-ratio of a drug for a defined target population in a specific indication.

In contrast to a clinical trial non-interventional studies are defined by the guideline 2001/20/EG in article 2 (c) [2] and the German Drug Law (AMG) in section 4 subsection 23 [3]. Section 67 subsection 6 of the German Drug

Law introduces the term “Anwendungsbeobachtung” (AWB, post marketing surveillance study) synonymously. After achievement of the approval non-interventional studies (NIS)/AWB may provide additional knowledge of routine administration in daily clinical routine.

Already during the clinical study program a central task of the drug safety unit of a pharmaceutical company is the detection of possible signals of rare adverse events in the target population itself or the identification of possible risks in sub-groups of the target population. If there are sufficient hints for such signals or risks the European legislative requires further diligent follow-up of the signals addressed by a Risk Management Plan (RMP) [4]. An essential part of the RMP after the approval is the observation and assessment of the detected signals and risks in daily routine in a significantly larger patient population than in the previous clinical study program. In this context Post Authorisation Safety Studies (PASS) are especially important. PASS were first defined by Directive 2001/83/EC [5] and have been stipulated as a part of a Risk Management Plan by Volume 9A [4] since 2008 in European law. Depending on the type of the study, the medical objective and the size of the patient population to be observed, PASS can be conducted either as clinical trials of phase IV or as NIS/AWB.

The precondition for the performance as NIS/AWB is that the general quality requirements for epidemiological studies by the expert associations are observed both on the international [6], [7] and national level [8]. However, the principles of the ICH GCP Guideline are not applied for NIS/AWB in accordance with part I chapter 7.1 of Volume 9A of the Guidelines on Pharmacovigilance of the European Commission [4].

Furthermore, in Germany NIS/AWB are based on the regulations and provisions of sections 67 (6) of the Drug Law [3] as well as on the recommendations of the higher federal authorities [9].

The recommendations of the Association of Research-based Pharmaceutical Companies (vfa) [10] together with the German Pharmaceutical Industry Association (BPI) [11] as well as other recommendations [12] define a quality standard and/or a State of the Art in NIS/AWB, which puts the validity of the data collected and the results from these investigations close to those obtained from clinical trials. The implementation of the contents of the recommendations defined and the legal provisions in the member companies of the vfa was investigated in two surveys in 2008 and 2010. In this publication the results of the 2010 survey are presented, discussed and compared with the results from 2008.

Methods

In order to investigate which quality standards and/or quality assurance measures are applied in the research-based pharmaceutical companies when planning, conducting and evaluating NIS/AWB, a working group of the vfa-subcommittee Clinical Research/Quality Assurance and the Clinical Quality Assurance Germany (CQAG) performed a detailed survey among the member companies of the vfa in February and March 2008 [13]. Basically, the questions referred to the status of the implementation of and the adherence to the vfa-recommendations from 2007. In order to investigate the sustainability of the vfa-recommendations and the quality assurance measures which were introduced in 2007 and to check the current standard of the performance of NIS/AWB among the member companies of the vfa, the working group used a comparable, supplemented questionnaire for a new survey in May and June 2010. The questions refer to general issues as well as to

- the assessment of the importance of NIS/AWB by the company,
- the nature and number of current projects,
- the existence of corresponding procedural instructions or Standard Operating Procedures (SOP) and
- the training performed or planned for internal and external staff involved concerning these regulations and provisions.

Another question concerned specific measures

- during the planning phase of a NIS/AWB (e.g. considerations about the representativeness of the study sites) and
- during the evaluation phase (e.g. to data entry, data management, and statistical evaluation).

At the same time, the companies were interviewed for their experience with the Ethics Committee's consultation procedure for NIS, especially concerning AWB, for the average duration of the procedure and its results.

Complex questions were dedicated to the planned and the measures actually applied during the phase of conduct, with special attention to

- the selection of study sites,
- the analysis of the patient inclusion rate and
- the measures planned in case the inclusion rate did not meet the expectations.

Moreover, the participating companies were interviewed in detail about the topics

- Informed Consent of the patients in NIS/AWB,
- verification of the data collected,
- planned quality control and quality assurance methods as well as
- audit-related activities.

Measures to be taken to assure transparency, in particular the publication of information about planned and current NIS/AWB projects and the way of publishing the results from these investigations were another part of questions.

The possibility of multiple entries explains the sum of responses exceeding the number of $n=28$ and/or 100%, respectively, in the Tables 2–6.

Survey

In April 2010 the vfa sent out questionnaires to all 46 member companies asking for their participation in the survey. 36 responses were received early in June 2010. This corresponds to 78% of the companies contacted. From this share 8 companies, mainly biotechnical enterprises, indicated that they did not conduct any NIS/AWB since they had not yet obtained marketing authorisation for any of their products.

The extensive evaluation of the results of this survey refers to the detailed responses of 28 companies which actually performed NIS/AWB or which in principle would have had the possibility to do so. Due to the size of these companies and the therapeutic scope of their research activities described these results can be regarded as representative of all vfa member companies and also as representative of these types of epidemiological research in Germany.

Results

Type and number of non-interventional studies

All responses (n=28) of the companies interviewed defined NIS as “important and essential types of studies after the approval of a drug”. However, in 4 companies this did not apply to the most frequent kind of NIS, namely AWB, but only to the category NIS itself. One company explained that the reason for this was the “poor (public and regulatory) acceptance” of AWB.

At the same time, in the majority of companies (n=21), AWB are part of the Risk Management Plan of a drug.

The number of studies carried out by the member companies interviewed and the type of studies are summarized in Table 1. These are compared with the results of the survey from 2008.

Table 1: NIS/AWBs performed

Nature of non-interventional studies	2008 18 companies	2010 28 companies
Total number of NIS	149	282
AWB thereof	127	162
Other NIS, i.e. registry, case-control and cohort studies	22	120

The absolute numbers in Table 1 are to be taken as a snapshot at the time each survey was carried out. Considering the total average number of NIS conducted per company a tendency to increase from $\bar{x}=8.3$ in the year 2008 to $\bar{x}=10.1$ in 2010 can be stated whereas the average number of AWB carried out per company on average decreases from $\bar{x}=7.1$ to $\bar{x}=5.8$ during the same period.

Standard Operating Procedures, procedural instructions

An important part of quality management is the existence of comprehensive, written procedural instructions and/or Standard Operating Procedures (SOP). Ideally, these refer to international as well as to national regulations, guidelines and recommendations on NIS/AWB. 22 companies (79%) stated that they had their own NIS SOP on an international level, in 10 companies (36%) NIS SOP were available on both the international and national level. Specific German AWB SOP were compiled in 21 companies (75%); 6 companies (21%) indicated that the topic and the procedures were adequately covered by their international SOP. 26 companies (93%) took the reference of the SOP systems to the relevant recommendations and regulations in Germany for granted.

One company exclusively commissioned external service providers, Contract Research Organisations (CRO) with the conduct of NIS/AWB that had compiled their own SOP which were applied in this context.

Training measures

In order to provide an understanding of the SOP contents, the companies interviewed used a variety of different methods with actual and/or planned repetition or refresher intervals. In all companies (n=28) the staff of the medical department received training about the SOP contents and the regulations they are based on. Two companies stated that they repeated the training every 6 months, 10 companies stated that they repeated it annually. All other companies planned a training prior to every new project.

The most frequent training method was the presence training (n=22) of the staff involved. In 9 cases training in form of e-learning tools alone or in connection with presence training was chosen. According to the statements of the majority of the companies interviewed, new, amended or updated regulations prompted an appropriate update of their own SOP or procedural instructions, and, as a consequence, allow for new training measures.

In 23 companies no specific training for NIS/AWB for the marketing departments nor for the group of sales representatives was conducted. The following reasons were given: on the one hand the role of the sales representative would not exist in its former form, i.e. the tasks would be assumed by specialised, scientific sales representatives. On the other hand the conduct of NIS/AWB was more and more assigned to external service providers, an intensive project-related training for marketing and sales representatives did no longer seem to be appropriate. Of course, in these cases a previous training of the staff of the service provider dealing with the project would have to be performed.

Responsibility within the company

In all companies interviewed (n=28) the organizational overall responsibility for the preparation of the study plan, the implementation of the project, the timely analysis and the publication of the summary of the study results as well as the budget responsibility for NIS/AWB was with the head of the medical department.

Selection and recruitment of the study centres and distribution of the study documents

Subject to the planned number of study sites and the patients to be observed and depending on the indication investigated different considerations arose for the companies with regard to the selection of appropriate study sites. In studies with a large number of participating sites in a widely spread indication the objective was to obtain

a geographic distribution as even as possible. As a rule this could be achieved by a non-restrictive solution of sites without selection criteria applied.

In studies with a rare indication or a low number of specialised sites the basis for the selection of qualified sites was defined as follows: on the one hand company-owned knowledge about experiences of the participating physicians with the indication, on the other hand source of information based on the internet or commercially available data bases for physicians with indication of the medical and therapeutic specialisation of the respective institution or practice.

In 20 companies the documents were distributed via CRO, in 15 companies they were distributed by the staff of the medical department. Nine companies used both options. Seven companies exclusively commissioned CRO with the distribution of the documents via their medical department Table 2.

Table 2: Distribution of study documents

Organisation/Staff	2008 %	2010 %
Sales representatives	67	71
Staff of the Medical/Clinical Research Department	22	54
Third Party (e.g. CRO)	61	71
CRO and/or Staff of the Medical/Clinical Research Department	11	32
Exclusively CRO	11	25

As an example of further efficient selection procedures for qualified sites, questionnaires were quoted which inquired about the general willingness for participation, the treatment frequency of the patient population to be observed as well as the special features of equipment or practice in advance. Thus, it became possible to specifically integrate sites which, with high probability, were able to conduct the study planned in a qualitatively appropriate way.

All companies indicated the end of the study in the observational plan of a NIS/AWB. Likewise, in all companies measures were provided for the cases in which the patient inclusion rate would be below the rate expected.

Transparency in research

In order to ensure transparency in medical drug research, information on controlled clinical trials prior to approval and statements about NIS/AWB performed after granting the approval are published in registries which are publicly accessible. The companies interviewed used different panels as shown in Table 3. The summary of the results from NIS/AWB was published in the internet registries listed in Table 4.

Table 3: Publication of information about NIS/AWB

Internet data base, registries	Number
Internet portal of the American National Institute of Health "www.clinicaltrials.gov"	15
NIS internet site of vfa "www.vfa.de/de/forschung/nisdb"	20
Company-owned internet registry	4

Table 4: Publication of the summary of the results from NIS/AWB

Internet data base, registries	Number
Internet portal of the American National Institute of Health "www.clinicaltrials.gov"	14
www.ClinicalStudyResults.org	2
NIS internet site of vfa "www.vfa.de/de/forschung/nisdb"	17
Company-owned internet registry	5

Procedures of the Ethics Committee

The recommendations of vfa and BfArM (Federal Institute for Drugs and Medical Devices – Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte)/PEI (Paul-Ehrlich-Institute) require consultation with an independent Ethics Committee prior to the conduct of prospective NIS/AWB. This corresponds to the requirement for consultation prior to the conduct of epidemiological research projects laid down in the professional code of physicians by some State Chambers of Physicians in Germany, e.g. in Bavaria [14].

The Ethics Committee responsible for a research project is determined by the appointment of the scientific lead of the study who assumes the responsibility of the study: 21 companies (75%) appointed external scientific leads. Three companies (11%) appointed an internal medically qualified employee only. In 4 cases (14%) both internal and external scientific leads were appointed. Nineteen companies (68%) answered the question of whether they had experience with negative results of consultation with "no".

In 9 cases this question was answered with "yes". The reasons for a negative opinion were mainly conflicting views between the scientific lead of the study submitting the project and the Ethics Committee regarding the non-interventional nature of the NIS/AWB.

Referring to the question with other experiences with the Ethics Committee's procedure and, if applicable, the dialogue with the Ethics Committee the following additional aspects were cited: In 5 cases, the documents submitted were considered not to be subject to the obligation for consultation by the Ethics Committee responsible for the scientific lead of the study. As a consequence, the

Table 5: Types of consent

The informed consent ...	Number	Percentage
... does not include the consent to grant access to the original records	4	14
... includes the consent to grant access to the original records	18	65
... may either include consent to grant access to the original records or not	6	21

Table 6: Types of data verification

Measures for verification of the data collected	Number	Percentage
Data verification by telephone interview	15	54
Reconciliation of original data at study site	22	79
Verification of existence of informed consent	22	79
Verification of the documentation criteria	22	79
Verification of the target parameters	23	82

scientific lead was replaced in order to meet the recommendations of the higher federal authorities and the vfa. The question of endorsing the opinion already given for the scientific lead by other Ethics Committees could not be clearly resolved to date. In this context, cases were mentioned where the primary opinion was endorsed but it was also decided that a new assessment by the additionally involved Ethics Committees was necessary. Furthermore, 3 companies stated that the required application documents for an assessment by the Ethics Committee must also include the curriculum vitae (CV) of participating physicians from the purview of the pertinent State Chamber of Physicians. From the companies' point of view no conclusive explanation was given for this requirement.

Patient information and verification of the data

Both vfa-recommendations and the recommendations of the higher federal authorities include a written consent of the patient to participate in a prospective NIS/AWB. The patient's informed consent is mandatory for granting direct access to source documents for verification of the data collected by company or commissioned staff. However, a verification of the data would also be possible by means of a telephone interview or the interview technique between company staff and the participating physician without immediate access to the patient documentation. The survey included detailed questions about this topic, the results are described in Table 5 and Table 6. The results exceeding n=28 respectively 100% are due to the possibility to give multiple answers.

Independent measures of quality assurance

Also with NIS which as per definitions [4], [12] do not have to be performed according to GCP criteria, random systematic audit measures by company-internal, independent quality assurance units may serve as a basis for an evaluation of the performance of these study types in conformity with due form and rules. When asked for audit measures in connection with NIS/AWB, 20 companies (71%) answered that they conducted both company-internal system audits and audits of the contracted CRO. Six companies did not plan for such audits, 2 companies provided no information in this respect.

In the survey 8 companies (29%) stated to perform on-site audit activities in the participating study sites. In 2008 only 2 companies (11%) provided these audit measures, therefore an upward trend could be seen. However, it was pointed out that audit measures at study site were not generally and similarly planned in all NIS/AWB but were basically limited to such AWB/NIS which were conducted as PASS due to regulatory requirements.

Compensation

All recommendations and German Drug Law include to "...calculate compensations which are paid to physicians for their participation in studies in that way that no stimulation is given for a preferred prescription and recommendation of specific drugs" [3].

In general, the calculation of the compensation was based on the medical fee schedule. The amount was calculated on the base of the time actually spent with documentation together with the time needed in order to explain the data protection rules with respect to the transmission and

Table 7: Tools in data management

Data recording, data entry and analysis	2008 %	2010 %
Single data entry	78	57
Double data entry	50	75
Other types of data recording, e.g. scanner, electronic CRF, etc.	28	50
Plausibility check	100	100
Queries or follow-up in case of ambiguous or missing data	100	100
Self-evident corrections by data management	72	82
Analysis plan defined in advance	100	100
Standardised evaluation tables	50	82

processing of the data collected by the sponsor of the NIS/AWB.

None of the companies interviewed provided a compensation in form of a lump sum without considering the real time spent for documentation and information. In 21 cases a compensation was either indicated after fully documented visits or by completed Case Record Forms. In 14 cases both options were used, each depending on the duration of NIS/AWB and the complexity of the documentation.

Furthermore, it was recommended to evaluate the time needed in tests at potential study sites with both the physicians involved and the non-medical staff. The additional time needed at the study site also has to be taken into account for the cases in which the pharmaceutical company plans to perform a quality control of the data collected.

Data management and evaluation of the results

The measures implemented at recording, entry and evaluation of the data collected from NIS/AWB are summarized in Table 7.

In all companies quality assurance tools and methods as well as an analysis plan developed in advance, routine plausibility checks and the use of queries and/or follow-ups in case of ambiguous or missing data were applied in a regular manner.

Seven companies stated that data was recorded by double entry only. Nine companies planned both double and single data entry.

Discussion

The research-based pharmaceutical companies acknowledged NIS/AWB as efficient, epidemiological tools in order to achieve additional knowledge about the application of a drug after its regulatory approval. These study types are accepted by the higher federal authorities in Germany and publicly discussed by experts [15], [16], [17] in order to obtain additional knowledge about the

safety of a drug after its marketing approval. Besides, in agreement with national and international surveillance authorities NIS/AWB may be conducted in order to investigate findings about potential safety risks from the clinical development program of a substance in additional post-authorisation safety studies [4].

In view of the scientific character of these studies, the overall responsibility of NIS/AWB in the vfa-member companies lies with the head of the medical department. This central, organisational aspect which had already been documented in the 2008 survey could be confirmed by the results of the current survey 2010.

Furthermore, the measures for quality control and quality assurance, for instance at the time of verification of the data collected, data entry and recording as well as at the time of biometric evaluation justify a high level of confidence in the validity and the results obtained. In addition, the publication of information about the conduct of NIS/AWB in publicly accessible internet portals helps to ensure transparency in this field of research. All companies interviewed used already existing web pages or have developed their own web sites for this purpose. The same applies to the publication of the results according to international standards [18] within 12 months after completion of the NIS/AWB. In July 2010 a check by the authors showed that in no case of the NIS/AWB published on the internet this deadline had been exceeded.

The previous assessment of NIS/AWB by the Ethics Committee in charge of the scientific lead of the study together with the information and informed consent of the patient into the anonymised data collection and transmission thereof constitute further essentials for medically-scientifically and ethically established research. It can be shown that the recommendations of the pharmaceutical associations vfa and BPI together with the recommendations of the higher federal authorities and further approaches [12] could make an important contribution to improve further the tool of NIS/AWB as part of the scientific epidemiological research with drugs in the sense of Good Epidemiological Practice.

Furthermore, the current survey could confirm that the vfa member companies have been able to successfully implement this self-commitment in all essential aspects

since the publication of the vfa recommendations in May 2007. The results of the survey from 2008 that was performed already a few months after the publication of the vfa recommendations could be confirmed and consolidated.

The recommendations of the higher federal authorities together with the recommendations of the pharmaceutical industry associations constitute a basis for applied quality standards in NIS/AWB which come close to the quality standards for clinical studies. Because of the different character of these kinds of research as well as different national legal regulations for clinical studies on the one hand and NIS/AWB on the other hand, quality assurance methods which are appropriate for the relevant kind of research have to be applied. It has to be clearly differentiated between the legal and regulatory requirements of studies in accordance with the principles of Good Clinical Practice and non-GCP studies.

For instance, audits can also constitute appropriate measures by independent quality assurance units in non-GCP studies. However, they always have to meet the requirements of the dimensions and requisitions of NIS/AWB regarding scope and execution. An inspection of the compliant performance of NIS/AWB by external service providers may regularly be regarded as reasonable and necessary during the course of the studies in order to ensure the compliance with company-owned standards by third parties also.

For instance audits in participating study sites require a critical prior judgement concerning the significance of the chosen sample. The same applies to randomly effected visits at study sites as quality control measures following standards in clinical trials. It is crucial to consider very carefully to what extent these measures are suited in order not to compromise the principle of non-intervention in NIS/AWB, as this has been taken up and discussed by A. Koch, J. Windeler and U. Abel [19] in 1996 already.

Conclusions

With its member companies and their subsidiaries and affiliated firms the vfa represents more than two thirds of the German pharmaceutical market and the majority of the research activities in the pharmaceutical business. The responses and data on which this survey is based are given by such pharmaceutical companies which rate among the leading companies in Germany regarding both their research activities in the major fields of therapy and indication as well as the size of the enterprise.

The recommendations of the higher federal authorities in conjunction with the recommendations of the pharmaceutical industry associations provide guidelines for quality standards in NIS/AWB which come close to those applied in clinical trials. These standards justify a high level of confidence into the quality and the validity of the data collected and the results of non-interventional studies.

Notes

Competing interests

The authors are employees of VFA member companies.

References

1. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised Tripartite: Guideline for Good Clinical Practice E6 (R1). 10 June 1996. Available from: <http://www.ich.org/lob/media/media482.pdf>
2. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. Official Journal of the European Union. 2001;L 121, 1/5/2001:34-44. Available from: <http://www.eortc.be/Services/Doc/clinical-EU-directive-04-April-01.pdf>
3. Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz – AMG) Arzneimittelgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394), das durch Artikel 1 der Verordnung vom 28. September 2009 (BGBl. I S. 3172) geändert worden ist. Berlin: Bundesministerium der Justiz; 2009. Available from: http://www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/BJNR024480976.html
4. European Commission. EudraLex – Volume 9A of the Rules Governing Medicinal Products in the European Union: Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use. 2008. Available from: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-9/pdf/vol9a_09-2008_en.pdf
5. European Parliament; Council of the European Union. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the community code relating to medicinal products for human use. Official Journal of the European Union. 2001;L 331, 28/11/2001:67-128. Available from: http://www.edctp.org/fileadmin/documents/ethics/DIRECTIVE_200183EC_OF_THE_EUROPEAN_PARLIAMENT.pdf
6. International Epidemiological Association (IEA) European Federation. Good Epidemiological Practice (GEP) – IEA Guidelines for proper conduct of epidemiological research. November 2007.
7. International Society for Pharmacoepidemiology (ISPE). Guidelines for Good Pharmacoepidemiology Practices (GPP). Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2008;17(2):200-8. DOI: 10.1002/pds.1471
8. Arbeitsgruppe Epidemiologische Methoden der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie (DAE). Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung von Guter Epidemiologischer Praxis (GEP). April 2004. Available from: http://www.gmds.de/publikationen/1b_LeitlinienUndEmpfehlungen_April2004.pdf
9. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM); Paul-Ehrlich-Institut (PEI). Gemeinsame Empfehlungen des BfArM und PEI zur Planung, Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen [Stand: 7. Juli 2010]. 2010. Available from: http://www.pei.de/cln_170/nn_475588/SharedDocs/Downloads/ku/klin-pruef/100707-awb-kommentierung-fachkreise.templateId=raw.property=publicationFile.pdf/100707-awb-kommentierung-fachkreise.pdf

10. Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (VFA). VFA-Empfehlungen zur Verbesserung der Qualität und Transparenz von nicht-interventionellen Studien [31. Januar 2007]. 2007. Available from: [http://infomed.mds-ev.de/sindbad.nsf/0/f99eec1f4951d5c6c12572c800335eee/\\$FILE/VFA-Empf-NIS_070131.pdf](http://infomed.mds-ev.de/sindbad.nsf/0/f99eec1f4951d5c6c12572c800335eee/$FILE/VFA-Empf-NIS_070131.pdf)
11. Sickmüller B, Breitkopf S. "Points to Consider" zu Anwendungsbeobachtungen. Empfehlungen des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie zur Durchführung von Anwendungsbeobachtungen. Pharm Ind. 2009;71(5):764-9. Available from: http://www.bpi.de/fileadmin/media/bpi/Downloads/Membernet/Geschaeftsfelder/Arzneimittelsicherheit/Aufsaezte_Fachartikel_wiss_Publikationen/2009-05-15%20BPI%20Sickm%C3%BCller,%20Breitkopf%20Points%20to%20Consider%20zu%20Anwendungsbeobachtungen%20Pharm.%20Ind%2071,%20Nr.%205,%20764%E2%80%93769%20282009%29.pdf
12. Theobald K, Capan M, Herbold M, Schinzel S, Hundt F. Quality assurance in non-interventional studies. GMS Ger Med Sci. 2009;7:Doc29. DOI: 10.3205/000088
13. Hahn M, Bethke TD, Hecht A, Henn D, Ruppert T, Hundt F. Qualitätssichernde Maßnahmen in nicht-interventionellen Studien: Ergebnisse einer Umfrage unter den Mitgliedsunternehmen des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller [Quality assurance measures in non-interventional studies: Results of a survey among the members of the Association of Research-Based Pharmaceutical Companies]. GMS Ger Med Sci. 2008;6:Doc12. Available from: <http://www.egms.de/en/gms/2008-6/000057.shtml>
14. Bayerische Landesärztekammer. Berufsordnung für die Ärzte Bayerns: Bekanntmachung der Neufassung vom 1. August 2005. Bayerisches Ärztebl. 2005;60(Spezial 2). Available from: http://www.blaek.de/presse/aerzteblatt/2005/SD_Berufsordnung.pdf
15. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Die Bedeutung nicht interventioneller Studien für die Bewertung der Wirksamkeit und der Sicherheit von Arzneimitteln. 29.08.2006. Available from: http://www.bfarm.de/cln_103/sid_763994FB5078BBFE4E185A4A53F238D6/DE/BfArM/Termine-und-Veranstaltungen/Dialog_und_Sonstige/2006/060829-Dialog.html
16. Concato J, Shah N, Horwitz RI. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. N Engl J Med. 2000;342(25):1887-92. DOI: 10.1056/NEJM200006223422507
17. Benson K, Hartz AJ. A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. N Engl J Med. 2000;342(25):1878-86. DOI: 10.1056/NEJM200006223422506
18. Vandenberg JP, von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, Poole C, Schlesselman JJ, Egger M; STROBE Initiative. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. Epidemiology. 2007;18(6):805-35. DOI: 10.1097/EDE.0b013e3181577511
19. Koch A, Windeler J, Abel U. Anwendungsbeobachtungen: zu Begriff und Nutzen [Therapeutic indications: on the concept and applications]. Med Klin (Munich). 1996;91(2):103-5.

Corresponding author:

Michael Hahn
 Medical Quality & Compliance, Pfizer Pharma GmbH,
 Linkstraße 10, 10785 Berlin, Germany
 michael.hahn@pfizer.com

Please cite as

Hahn M, Ruppert T, Bethke TH, Hundt F. Results of a survey on applied quality standards in non-interventional studies among the members of the German Association of Research-based Pharmaceutical Companies. GMS Ger Med Sci. 2010;8:Doc29. DOI: 10.3205/000118, URN: urn:nbn:de:0183-0001188

This article is freely available from

<http://www.egms.de/en/journals/gms/2010-8/000118.shtml>

Received: 2010-09-15

Revised: 2010-10-06

Published: 2010-10-27

Copyright

©2010 Hahn et al. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/deed.en>). You are free to Share – to copy, distribute and transmit the work, provided the original author and source are credited.

Ergebnisse einer Umfrage zu angewandten Qualitätsstandards in nicht-interventionellen Studien unter den Mitgliedsunternehmen des Verbandes der forschenden Pharma-Unternehmen in Deutschland

Zusammenfassung

Epidemiologische Studien sind nach der Erlangung der behördlichen Zulassung für ein neues Arzneimittel anerkannte, medizinisch wissenschaftliche Untersuchungsmethoden, die dem zusätzlichen Erkenntnisgewinn bei der routinemäßigen Anwendung des Medikamentes im klinischen Alltag dienen. Die Durchführung solcher Untersuchungen erfolgt gemäß den Empfehlungen der internationalen wie nationalen Fachgesellschaften, den Empfehlungen der Bundesoberbehörden in Deutschland sowie den Empfehlungen der Verbände der pharmazeutischen Industrie.

In zwei Umfragen unter den Mitgliedsunternehmen des Verbandes der forschenden Pharma-Unternehmen wurde der Stand der Umsetzung der Inhalte dieser Empfehlungen in den Jahren 2008 und 2010 untersucht und die Ergebnisse miteinander verglichen.

Es konnte gezeigt werden, dass diese Vorgaben erfolgreich umgesetzt und bei der Durchführung nicht-interventioneller Studien in Deutschland umfänglich berücksichtigt werden.

Diese Empfehlungen definieren einen Qualitätsstandard, der ein hohes Maß an Vertrauen in die Validität der erhobenen Daten und die Ergebnisse aus diesen Untersuchungen rechtfertigt.

Schlüsselwörter: nicht-interventionelle Studien, Anwendungsbeobachtungen, Qualitätssicherung, qualitätssichernde Maßnahmen

Einführung

In der Diskussion über die Wirksamkeit und Sicherheit von innovativen Arzneimitteln kommt der Gewinnung von zusätzlichem wissenschaftlichem Erkenntnismaterial nach der behördlichen Zulassung eines Medikamentes eine immer größere Bedeutung bei der umfassenden Beurteilung einer neuen therapeutischen Option zu.

Die Wirksamkeit, neben Verträglichkeit und Sicherheit, eines Arzneimittels belegen die Ergebnisse aus kontrollierten klinischen Prüfungen der Phasen II und III an einer begrenzten Anzahl an Patienten unter definierten Behandlungsbedingungen und unter Berücksichtigung strikter gesetzlicher Anforderungen sowie der Grundsätze der „Guideline for Good Clinical Practice“ der International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) [1]. Die behördliche Zulassung eines Medikamentes beruht auf einer positiven Beurteilung des Nutzen-/Risiko-verhältnisses des Arzneimittels für eine bestimmte Zielpopulation in einer spezifischen Indikation.

Die Richtlinie 2001/20/EG in Artikel 2 (c) [2] und das deutsche Arzneimittelgesetz (AMG) in § 4 Abs. 23 [3] definieren in Abgrenzung zur klinischen Prüfung die nicht-interventionelle Prüfung. Synonym hierzu wird in § 67 Abs. 6 AMG der Begriff Anwendungsbeobachtung (AWB) eingeführt. Nach Erlangung der Zulassung können nicht-interventionelle Studien (NIS)/AWB dem zusätzlichen Erkenntnisgewinn bei der routinemäßigen Anwendung von Arzneimitteln im klinischen Alltag dienen.

Bereits während des klinischen Studienprogramms ist das Erkennen möglicher Signale seltener unerwünschter Ereignisse in der Zielpopulation selbst oder das Identifizieren möglicher Risiken in Subgruppen der Zielpopulation eine zentrale Aufgabe der Arzneimittelsicherheit eines pharmazeutischen Unternehmens. Gibt es hinreichende Hinweise für derartige Signale oder Risiken, sieht die europäische Legislative ein weiterführendes sorgfältiges Nachverfolgen der beobachteten Anzeichen im Rahmen eines Risk Management Plans (RMP) [4] vor. Ein wesentlicher Bestandteil des RMP ist die Beobachtung und Bewertung der erkannten Signale und Risiken nach der Zulassung unter Alltagsbedingungen in einer wesentlich größeren Patientenpopulation als in dem vorangegangenen

Michael Hahn¹

Thorsten Ruppert²

Thomas D. Bethke³

Ferdinand Hundt⁴

1 Pfizer Pharma GmbH, Berlin, Deutschland

2 Verband der forschenden Pharma-Unternehmen e.V., Berlin, Deutschland

3 Nycomed Deutschland GmbH, Konstanz, Deutschland

4 Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Berlin, Deutschland

nen klinischen Studienprogramm. Hierbei kommen Post-Authorisation Safety Studies (PASS) eine besondere Bedeutung zu. PASS wurden zuerst definiert in der Richtlinie 2001/83/EC [5] und sind seit 2008 im europäischen Recht durch das Volume 9A [4] als ein möglicher Bestandteil des Risk Management Plans vorgesehen. PASS können entweder als klinische Prüfungen der Phase IV oder als NIS/AWB konzipiert sein.

Voraussetzung für die Durchführung als NIS/AWB ist, dass die üblichen Qualitätsanforderungen der Fachgesellschaften für epidemiologische Studien auf internationaler Ebene [6], [7] wie auch auf nationaler Ebene [8] beachtet werden, wohingegen die Grundsätze der GCP-Leitlinie bei NIS/AWB entsprechend Part I, Kapitel 7.1 des Volume 9A der Guidelines on Pharmacovigilance der Europäischen Kommission [4] keine Anwendung finden.

In Deutschland folgen NIS/AWB zudem den Regelungen und Vorgaben des § 67 (6) des Arzneimittelgesetzes [3] sowie den Empfehlungen der Bundesoberbehörden [9]. Zusammen mit den Empfehlungen des Verbandes der forschenden Pharma-Unternehmen (vfa) [10] und den Empfehlungen des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie (BPI) [11] sowie weiterer Empfehlungen [12] definieren diese einen Qualitätsstandard bzw. State of the Art bei NIS/AWB, welcher die Validität der erhobenen Daten und der Ergebnisse aus diesen Untersuchungen in die Nähe der von klinischen Prüfungen rückt.

In zwei Umfragen in den Jahren 2008 und 2010 wurde die Umsetzung der Inhalte der genannten Empfehlungen und gesetzlichen Regelungen in den Mitgliedsfirmen des vfa untersucht. Die Ergebnisse der aktuellen Umfrage werden in der vorliegenden Arbeit vorgestellt, diskutiert und mit den Ergebnissen aus dem Jahre 2008 verglichen.

Methodik

Um zu ermitteln welche Qualitätsstandards bzw. qualitäts-sichernden Maßnahmen in den forschenden pharmazeutischen Unternehmen bei der Planung, Durchführung und Auswertung von NIS/AWB angewandt werden, führte eine Arbeitsgruppe des vfa-Unterausschusses Klinische Forschung/Qualitätssicherung und der Clinical Quality Assurance Germany (CQAG) im Februar und März 2008 eine detaillierte Umfrage unter den Mitgliedsfirmen des vfa durch [13]. Die Fragen bezogen sich im Wesentlichen auf den Stand der Umsetzung und Einhaltung der vfa-Empfehlungen aus dem Jahre 2007.

Um die Nachhaltigkeit der vfa-Empfehlungen und der eingeleiteten qualitätsverbessernden Maßnahmen aus dem Jahre 2007 zu überprüfen sowie den aktuellen Standard in der Durchführung von NIS/AWB bei den Mitgliedsfirmen des vfa zu erheben, nutzte die Arbeitsgruppe einen vergleichbaren, ergänzten Fragebogen für eine erneute Umfrage im Mai und Juni 2010.

Die Fragen bezogen sich auf allgemeine Bereiche wie

- die Bewertung der Wichtigkeit von NIS/AWB durch das Unternehmen,

- die Art und Anzahl laufender Projekte, die Existenz entsprechender Verfahrensanweisungen oder Standard Operating Procedures (SOP) und
- die durchgeführten bzw. vorgesehenen Schulungsmaßnahmen für die beteiligten internen und externen Mitarbeiterkreise zu diesen Regelungen und Vorgaben.

Gefragt wurde weiterhin nach spezifischen Maßnahmen

- in der Planungsphase einer NIS/AWB, z.B. Überlegungen zur Repräsentativität der Studienzentren, und
- in der Auswertungsphase, z.B. bei der Dateneingabe, dem Datenmanagement und der statistischen Auswertung.

Zugleich wurden die Unternehmen nach ihren Erfahrungen mit dem Beratungsverfahren bei NIS, insbesondere AWB, durch die zuständige Ethik-Kommission, der durchschnittlichen Dauer des Verfahrens und dessen Ergebnisses befragt.

Ein umfangreicher Fragenkomplex widmete sich den vorgesehenen und den tatsächlich angewandten Maßnahmen während der Durchführungsphase, im Besonderen bezüglich

- der Selektion der Studienzentren,
- der Bilanzierung der Rücklaufquote und
- der vorgesehenen Maßnahmen für den Fall, dass die Rücklaufquote hinter den Erwartungen zurückbleiben würde.

Ebenfalls umfassend befragt wurden die teilnehmenden Unternehmen zu den Themen

- Einwilligungserklärung der Patienten in NIS/AWB,
- Verifizierung der erhobenen Daten,
- vorgesehene Qualitätskontroll- und Qualitätssicherungsmaßnahmen sowie
- Auditaktivitäten.

Transparenzmaßnahmen, insbesondere die Veröffentlichung von Informationen über geplante und laufende NIS-/AWB-Projekte und die Art und Weise der Veröffentlichung der Ergebnisse aus diesen Untersuchungen bildeten einen weiteren Fragenkomplex.

Die Möglichkeit zu Mehrfachnennungen in einigen Fragenkomplexen begründet die in den Tabellen 2 bis 6 über die Zahl von n=28 bzw. über 100% hinausgehenden Summen der Antworten.

Umfrage

Im April 2010 wurden die 46 Mitgliedsfirmen des vfa angeschrieben und um ihre Teilnahme an der Umfrage gebeten. Bis Anfang Juni 2010 lagen Rückmeldungen aus 36 Firmen vor, dies entspricht einer Quote von 78% der befragten Firmen. Hiervon gaben 8 Unternehmen an, vorwiegend biotechnologische Unternehmen, keine NIS/AWB durchzuführen, da sie bis zu diesem Zeitpunkt noch für keines ihrer Entwicklungsprodukte eine Marktzulassung erlangt hatten. Die detaillierte Auswertung der Ergebnisse dieser Umfrage bezieht sich auf die ausführ-

lichen Rückmeldungen aus 28 Unternehmen, die tatsächlich solche Untersuchungen durchführten oder grundsätzlich hierzu die Möglichkeit gehabt hätten. Aufgrund der Größe dieser Unternehmen und des beschriebenen Umfangs ihrer Forschungsaktivitäten sind diese als repräsentativ für alle vfa Mitgliedsunternehmen bzw. gleichfalls als repräsentativ für diese Formen der epidemiologischen Forschung in Deutschland anzusehen.

Ergebnisse

Art und Anzahl nicht-interventioneller Studien

In allen Rückmeldungen (n=28) der befragten Unternehmen wurden NIS als „wichtige und notwendige Untersuchungsformen nach der Zulassung eines Arzneimittels“ bezeichnet. Für 4 Firmen traf dies allerdings nicht auf AWB selbst zu, sondern ausschließlich auf die Kategorie NIS. Ein Unternehmen gab hierzu erklärend an, dass dies durch die „mangelnde (öffentliche und behördliche) Akzeptanz“ von AWB begründet sei.

In einem Großteil der Unternehmen (n=21) sind AWB zugleich Bestandteil des Risk Management Plans eines Arzneimittels.

Die Zahl der von den befragten Mitgliedsunternehmen durchgeführten Studien und die Untersuchungsformen sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Diese werden den Ergebnissen der Umfrage aus dem Jahre 2008 gegenübergestellt.

Tabelle 1: Durchgeführte NIS/AWB

Arten nicht-interventioneller Studien	2008 18 Firmen	2010 28 Firmen
NIS insgesamt	149	282
davon AWB	127	162
Sonstige NIS wie Register-, Fall-Kontroll- und Kohorten-Studien	22	120

Die absoluten Zahlen in Tabelle 1 sind als Momentaufnahmen zum Zeitpunkt der beiden Umfragen zu verstehen. Bei der Betrachtung der pro Unternehmen durchschnittlich durchgeführten NIS insgesamt lässt sich tendenziell ein Anstieg von $\bar{x}=8,3$ im Jahre 2008 auf $\bar{x}=10,1$ im Jahre 2010 feststellen, die Zahl durchschnittlich pro Unternehmen durchgeführter AWB hingegen sinkt im selben Zeitraum von $\bar{x}=7,1$ auf $\bar{x}=5,8$.

Standard Operating Procedures, Verfahrensanweisungen

Ein wesentlicher Bestandteil des Qualitätsmanagements ist das Vorhandensein umfassender, schriftlicher Verfahrensanweisungen und/oder Standard Operating Procedures (SOP). Diese nehmen idealerweise Bezug auf internationale wie auch auf nationale Regularien, Leitlinien und Empfehlungen zu NIS/AWB. Es gaben 22 Unternehmen (79%) an, NIS SOP auf internationaler Ebene zu besitzen, in 10 Unternehmen (36%) existierten NIS SOP auf internationaler wie auch auf nationaler Ebene. Spezifische, deutsche AWB SOP wurden in 21 Unternehmen (75%) erstellt; 6 Firmen (21%) sehen die Thematik und Verfahrensabläufe hinreichend in ihren internationalen SOP berücksichtigt. In 26 Unternehmen (93%) sah man den Bezug der SOP-Systeme zu den einschlägigen Empfehlungen und Regularien in Deutschland als gegeben an.

Ein Unternehmen beauftragte ausschließlich externe Dienstleister, Contract Research Organisations (CRO), mit der Durchführung von NIS/AWB, die hierfür eigene SOP erstellt und angewandt hatten.

Schulungsmaßnahmen

Zur Vermittlung der NIS SOP-Inhalte bedienen sich die befragten Unternehmen einer Fülle unterschiedlicher Methoden mit tatsächlichen bzw. vorgesehenen Wiederholungs- oder Auffrischungsintervallen. In allen Firmen (n=28) wurden die Mitarbeiter der medizinischen Bereiche über die SOP-Inhalte und die zugrunde liegenden Regularien geschult. Zwei Firmen gaben an, diese Schulung im halbjährlichen, 10 Firmen in jährlichem Rhythmus zu wiederholen. Alle anderen Unternehmen sahen eine Schulung vor jedem neu zu startenden Projekt vor. Die hauptsächlich angewandte Schulungsmethode war die Präsenzsulung (n=22). In 9 Fällen wurde die Schulung in Form von E-Learning-Modulen alleine oder in Verbindung mit einer Präsenzsulung gewählt. Neue, geänderte oder aktualisierte Regularien waren nach Angaben der Mehrheit der befragten Unternehmen ein Auslöser, eigene SOP oder Verfahrensanweisungen entsprechend zu aktualisieren und in Folge Schulungsmaßnahmen vorzunehmen.

In 23 Unternehmen wurden keine NIS/AWB-spezifischen Schulungsmaßnahmen für die Bereiche Marketing sowie für den Kreis der Pharmaberater durchgeführt. Folgende Gründe wurden hierfür angegeben: einerseits würde die Funktion des Pharmaberaters in seiner bisherigen Form nicht mehr existieren, das heißt die Aufgaben würden durch einen spezialisierten, wissenschaftlichen Außendienst wahrgenommen. Andererseits wurde die Durchführung von NIS/AWB zunehmend an externe Dienstleister übertragen, eine intensive projektbezogene Schulung für Marketing und Pharmaberater erschien deshalb nicht mehr angemessen. Selbstverständlich würde in diesen Fällen eine vorherige Schulung der beim Dienstleister mit

dem Projekt befassten Mitarbeiterkreise durchzuführen sein.

Verantwortlichkeit im Unternehmen

In allen befragten Unternehmen (n=28) war die organisatorische Gesamtverantwortung für die Erstellung des Studienplans, die Projektdurchführung, die zeitgerechte Auswertung und Veröffentlichung der Zusammenfassung der Studienergebnisse sowie die Budgetverantwortung bei NIS/AWB im Bereich Medizin unter der Verantwortung des Leiters dieses Bereiches verankert.

Selektion und Rekrutierung der Studienzentren und Verteilung der Studienunterlagen

In Abhängigkeit von der vorgesehenen Zahl von Studienzentren und der zu beobachtenden Patienten und in Abhängigkeit von der untersuchten Indikation ergaben sich für die Unternehmen unterschiedliche Überlegungen zur Selektion geeigneter Studienzentren. In Untersuchungen mit einer großen Anzahl teilnehmender Zentren in einer breit vorkommenden Indikation wurde angestrebt, eine möglichst gleichmäßige geographische Verteilung zu erreichen. Dies konnte in der Regel durch eine nicht restriktive Auswahl von Zentren ohne zugrunde gelegte Selektionskriterien erreicht werden.

Bei Untersuchungen in einer seltenen Indikation mit einer geringen Zahl spezialisierter Zentren dienten firmeneigene Kenntnisse über Erfahrungen der teilnehmenden Ärzte in der Indikation sowie Internetinformationsquellen oder kommerziell vertriebene Ärztedatenbanken mit Angaben der medizinischen und therapeutischen Ausrichtung der jeweiligen Einrichtung oder Praxis als Selektionsgrundlage geeigneter Zentren.

Die Platzierung der Unterlagen wurde in 20 Unternehmen über CRO vorgenommen, in 15 Unternehmen von Mitarbeitern des Bereichs Medizin. Neun Firmen machten von beiden Möglichkeiten Gebrauch. Sieben Unternehmen beauftragten über ihren Bereich Medizin ausschließlich CRO mit der Platzierung der Unterlagen (Tabelle 2).

Tabelle 2: Platzierung der Studienunterlagen

Mitarbeiterkreis	2008 %	2010 %
Pharmaberater	67	71
Mitarbeiter des Bereiches Medizin/Klinische Forschung	22	54
Beauftragte Dritte (z.B. CRO)	61	71
CRO und/oder Mitarbeiter des Bereiches Medizin/Klinische Forschung	11	32
Ausschließlich CRO	11	25

Als Beispiele für effiziente Auswahlverfahren geeigneter Zentren wurden Fragebogen genannt, in denen vorab die grundsätzliche Teilnahmebereitschaft, die Behandlungshäufigkeit der zu beobachtenden Patientenpopulation sowie spezielle Ausstattungs- oder Praxischarakteristika erfragt wurden. Hierdurch ließ sich eine gezielte Einbeziehung von Zentren erreichen, die mit einer hohen Wahrscheinlichkeit zu einer qualitativ angemessenen Durchführung der vorgesehenen Untersuchung in der Lage waren.

Im Beobachtungsplan einer NIS/AWB wurde in allen Unternehmen das Ende der Untersuchung angegeben. Ebenfalls in allen Unternehmen wurden Maßnahmen für die Fälle vorgesehen, in denen die Rücklaufquote der Dokumentationsunterlagen zunächst unter der erwarteten Quote bleiben würde.

Transparenz in der Forschung

Um die Transparenz in der Forschung mit Arzneimitteln zu gewährleisten, werden Informationen zu kontrollierten klinischen Prüfungen vor der Zulassung sowie Angaben über durchgeführte NIS/AWB nach Erteilung der Zulassung in öffentlich zugänglichen Registern publiziert. Die befragten Unternehmen nutzten hierfür verschiedene Foren, die in Tabelle 3 dargestellt sind. Die Veröffentlichung der Zusammenfassung der Ergebnisse aus NIS/AWB erfolgte in den in der Tabelle 4 genannten Internetregistern.

Tabelle 3: Veröffentlichung von Informationen über durchgeführte NIS/AWB

Internetdatenbank, Register	Anzahl
Internetportal des amerikanischen National Institute of Health „www.clinicaltrials.gov“	15
NIS Internetseite des vfa „www.vfa.de/de/forschung/nisdb“	20
Firmeneigenes Internetregister	4

Tabelle 4: Veröffentlichung der Zusammenfassung der Ergebnisse aus NIS/AWB

Internetdatenbank, Register	Anzahl
Internetportal des amerikanischen National Institute of Health „www.clinicaltrials.gov“	14
www.ClinicalStudyResults.org	2
NIS Internetseite des vfa „www.vfa.de/de/forschung/nisdb“	17
Firmeneigenes Internetregister	5

Tabelle 5: Arten der Einwilligung

Die Einwilligungserklärung ...	Anzahl	Prozent
... umfasst nicht das Einverständnis zur Einsichtnahme in die Originaldaten	4	14
... umfasst das Einverständnis zur Einsichtnahme in die Originaldaten	18	65
... kann das Einverständnis umfassen oder auch nicht	6	21

Tabelle 6: Arten der Datenverifizierung

Maßnahmen zur Verifizierung der erhobenen Daten	Anzahl	Prozent
Datenverifizierung mittels Telefoninterview	15	54
Originaldatenabgleich am Studienzentrum	22	79
Überprüfung des Vorhandenseins der Einwilligungserklärung	22	79
Überprüfung der Dokumentationskriterien	22	79
Überprüfung der Zielparameter	23	82

Ethik-Kommissionsverfahren

Die vfa-Empfehlungen und die Empfehlungen des BfArM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte)/PEI (Paul-Ehrlich-Institut) sehen eine Beratung vor der Durchführung von prospektiv angelegten NIS/AWB durch eine unabhängige Ethik-Kommission vor. Dies entspricht der in einigen Ärztekammern, beispielsweise der bayerischen Landesärztekammer, berufsrechtlich verankerten Beratungspflicht [14] vor der Durchführung epidemiologischer Forschungsvorhaben. Die für ein Forschungsprojekt zuständige Ethik-Kommission ergibt sich aus der Benennung des ärztlichen Studienleiters, der die wissenschaftlich medizinische Leitung der Untersuchung übernimmt. In 21 Unternehmen (75%) wurde hierzu ein externer, nicht dem Unternehmen angehörender, ärztlicher Studienleiter benannt. Drei Firmen (11%) benannten ausschließlich interne ärztliche Studienleiter. In 4 Fällen (14%) wurden sowohl externe als auch interne Studienleiter benannt. Auf die Frage nach Erfahrungen mit ablehnenden Beratungsergebnissen antworteten 19 Unternehmen (68%) mit „nein“.

In 9 Fällen wurde diese Frage mit „ja“ beantwortet. Als Gründe für ein ablehnendes Beratungsergebnis wurden vorwiegend konträre Einschätzungen bezüglich des nicht-interventionellen Charakters der eingereichten NIS/AWB zwischen dem einreichenden ärztlichen Studienleiter und der zuständigen Ethik-Kommission genannt.

Auf die Frage nach sonstigen Erfahrungen mit dem Ethik-Kommissionsverfahren und ggf. dem Dialog mit der zuständigen Ethik-Kommission wurden zudem folgende Aspekte genannt: In 5 Beispielen wurden die eingereichten Unterlagen durch die für den ärztlichen Studienleiter zuständigen Ethik-Kommissionen für nicht beratungspflichtig angesehen. Dies hatte zur Folge, dass der ärztliche Studienleiter gewechselt wurde, um den Empfehlungen der Bundesoberbehörden und des vfa Genüge zu tun.

Die Frage nach der Anerkennung eines bereits für den ärztlichen Studienleiter vorliegenden Beratungsergebnisses durch weitere, für teilnehmende Zentren zuständige Ethik-Kommissionen ließ sich bislang nicht eindeutig klären. Hierbei wurden sowohl Fälle genannt, in denen eine Anerkennung der Erstberatung erfolgte als auch Fälle mit der Notwendigkeit einer erneuten Beratung. Des Weiteren gaben 3 Unternehmen an, dass zu den geforderten Antragsunterlagen für eine Ethik-Kommissionsberatung die Lebensläufe teilnehmender Ärzte aus dem Bereich der entsprechenden Landesärztekammer gehörten. Eine schlüssige Begründung für diese Forderung stand aus Sicht der Unternehmen aus.

Patienteneinwilligung und Verifizierung der Daten

Sowohl die vfa-Empfehlungen als auch die Empfehlungen der Bundesoberbehörden sehen eine schriftliche Einwilligung des Patienten in die Teilnahme an einer prospektiven NIS/AWB vor. Für eine Verifizierung der erhobenen Daten mittels Einsichtnahme in die Originaldokumentation, beispielsweise der Krankenakte des Patienten, durch Firmenangehörige oder Beauftragte, ist die ausdrückliche Zustimmung des Patienten zwingend erforderlich. Eine Datenverifizierung wäre jedoch auch in Form eines Telefoninterviews oder durch die Interviewtechnik zwischen Firmenangehörigem und teilnehmendem Arzt möglich ohne eine unmittelbare Einsichtnahme in die Patientendokumentation. In der Umfrage wurde dieser Themenkomplex ausführlich abgefragt, die Ergebnisse sind in den Tabelle 5 und Tabelle 6 dargestellt. Die Möglichkeit zu Mehrfachnennungen erklärt hierbei die über n=28 bzw. über 100% hinausgehenden Ergebnisse.

Tabelle 7: Instrumente im Datenmanagement

Maßnahmen bei der Datenerfassung, Dateneingabe und Auswertung	2008 %	2010 %
Einfache Datenerfassung	78	57
Doppelte Datenerfassung	50	75
Sonstige Arten der Datenerfassung, z.B. Scanner, elektronischer Erfassungsbogen, etc.	28	50
Plausibilitätskontrolle	100	100
„Queries“ oder Nachfragen bei unklaren oder fehlenden Daten	100	100
„Self-evident Corrections“ durch Datenmanagement	72	82
Vorab erstellter Analyseplan	100	100
Standardisierte Auswertungstabellen	50	82

Unabhängige Qualitätssicherungsmaßnahmen

Auch in NIS, die definitionsgemäß [4], [12] nicht nach den GCP-Grundsätzen durchzuführen sind, können stichprobenartige, systematische Auditmaßnahmen durch firmeninterne, unabhängige Qualitätssicherungseinheiten der Überprüfung der ordnungsgemäßen und regelkonformen Studiendurchführung dienen. Befragt nach den bei NIS/AWB durchgeführten Auditmaßnahmen antworteten jeweils 20 Unternehmen (71%), dass sie sowohl firmeninterne Systemaudits wie auch Audits der von ihnen beauftragten CRO durchführten. Jeweils 6 Firmen sahen diese Art von Audits nicht vor, 2 Firmen machten hierzu keine Angaben.

In der Umfrage gaben 8 Unternehmen (29%) an, Auditaktivitäten auch vor Ort an teilnehmenden Studienzentren durchzuführen. Im Jahre 2008 wurden solche Auditmaßnahmen lediglich von 2 Unternehmen (11%) vorgesehen. Hier zeigte sich demzufolge ein ansteigender Trend. Hingewiesen wurde jedoch darauf, dass Auditmaßnahmen an Studienzentren nicht allgemein und in allen NIS/AWB gleichermaßen vorgesehen waren, sondern im Wesentlichen beschränkt waren auf solche NIS/AWB, die aufgrund behördlicher Anforderungen als PASS durchgeführt wurden.

Aufwandsentschädigung

Alle Empfehlungen sowie das AMG sehen vor, „*Entschädigungen, die an Ärzte für ihre Beteiligung an Untersuchungen ... geleistet werden, ... so zu bemessen, dass kein Anreiz für eine bevorzugte Verschreibung oder Empfehlung bestimmter Arzneimittel entsteht*“ [3]. Als Grundlage zur Berechnung der Entschädigung wurde in der Regel die Gebührenordnung der Ärzte herangezogen. Die Höhe der Entschädigung richtete sich nach dem tatsächlich erbrachten Dokumentationsaufwand zusammen mit dem zeitlichen Aufklärungsbedarf über die datenschutzrechtlichen Aspekte hinsichtlich der Weitergabe

und Verarbeitung der erhobenen Daten durch den Auftraggeber der NIS/AWB.

Keines der befragten Unternehmen sah eine pauschale Aufwandsentschädigung ohne Berücksichtigung der tatsächlich erbrachten Dokumentations- und Aufklärungsaufwandes vor. In jeweils 21 Fällen wurde eine Aufwandsentschädigung nach vollständig dokumentierten Visiten oder vollständigen Dokumentationsbogen angegeben. In 14 Fällen wurde von beiden Möglichkeiten jeweils in Abhängigkeit von der Dauer der NIS/AWB und der Komplexität der Dokumentation Gebrauch gemacht.

Empfohlen wurde zudem, den zu erwartenden zeitlichen Aufwand in Form eines Tests mit den beteiligten Ärzten und dem nicht-ärztlichen Personal an potenziellen Studienzentren zu evaluieren. Berücksichtigung finden muss auch der hierfür erhöhte zeitliche Aufwand am Studienzentrum für die Fälle, in denen eine Qualitätskontrolle der erhobenen Daten durch den Auftraggeber vorgesehen ist.

Datenmanagement und Auswertung der Ergebnisse

Die Angaben zu durchgeführten Maßnahmen bei der Erfassung, Eingabe und Auswertung der erhobenen Daten aus NIS/AWB sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

In allen Unternehmen wurden regelmäßig qualitätssichernde Instrumente und Methoden wie ein vorab erstellter statistischer Analyseplan, eine routinemäßige Plausibilitätskontrolle sowie die Verwendung so genannter Queries bzw. Nachfragen bei unklaren oder fehlenden Daten angewandt.

Sieben Unternehmen gaben an, ausschließlich eine doppelte Datenerfassung bei der Eingabe der Daten vorzunehmen. In 9 Unternehmen wurden sowohl eine doppelte wie auch eine einfache Datenerfassung vorgesehen.

Diskussion

NIS/AWB werden von den forschenden Pharma-Unternehmen als leistungsfähige, epidemiologische Instrumente zur Erlangung eines zusätzlichen Erkenntnisgewinns über die Anwendung eines Arzneimittels nach dessen behördlicher Zulassung anerkannt und genutzt. Sie sind von den Bundesoberbehörden in Deutschland akzeptierte und in der Fachöffentlichkeit diskutierte Untersuchungsformen [15], [16], [17] zur Gewinnung zusätzlicher Erkenntnisse zur Sicherheit eines Arzneimittels nach dessen Markteinführung. In Abstimmung mit nationalen und internationalen Aufsichtsbehörden können NIS/AWB zudem durchgeführt werden, um Erkenntnisse zu potenziellen Sicherheitsrisiken aus dem klinischen Entwicklungsprogramm einer Substanz in weiterführenden Post-Authorisation Safety Studies [4] zu überprüfen.

Dem wissenschaftlichen Charakter dieser Untersuchungen Rechnung tragend, liegt die Gesamtverantwortung für NIS/AWB in den vfa-Mitgliedsunternehmen bei der Leitung der medizinischen Abteilung des jeweiligen Unternehmens. Dieser zentrale, organisatorische Aspekt, der bereits in der Vorumfrage aus dem Jahr 2008 erfasst wurde, konnte durch die Ergebnisse dieser aktuellen Umfrage aus dem Jahr 2010 bestätigt werden.

Die in der Umfrage genannten Maßnahmen zur Qualitätskontrolle und Qualitätssicherung, beispielsweise bei der Verifizierung der erhobenen Daten, der Dateneingabe und -erfassung sowie der biometrischen Auswertung rechtfertigen zudem ein hohes Maß an Vertrauen in die Validität der erhobenen Daten und der daraus gewonnenen Ergebnisse.

Die Veröffentlichung von Informationen über die Durchführung von NIS/AWB auf öffentlich zugänglichen Internetportalen dient zudem der Sicherstellung der Transparenz in diesem Forschungssektor. Hierfür nutzen alle befragten Firmen bereits existierende Internetseiten oder haben eigene Informationsseiten entwickelt. Dasselbe gilt für die Veröffentlichung der Zusammenfassung der Ergebnisse gemäß internationaler Standards [18] innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der NIS/AWB. Eine Überprüfung durch die Autoren ergab im Juli 2010, dass in keinem Falle der im vfa-Internetregister veröffentlichten NIS/AWB eine Überschreitung dieser Frist festzustellen war.

Die vorherige Beratung von NIS/AWB durch die für den ärztlichen Studienleiter zuständige Ethik-Kommission zusammen mit der Aufklärung und Einwilligung des Patienten über die anonymisierte Datenerhebung und -weitergabe bilden weitere Grundlagen für medizinisch wissenschaftlich fundierte und ethische Untersuchungen. Es zeigt sich, dass die Empfehlungen der Verbände vfa und BPI zusammen mit den Empfehlungen der Bundesoberbehörden und weiteren Ansätzen [12] einen wichtigen Beitrag leisten konnten, das Instrument der NIS/AWB als Teil der wissenschaftlichen epidemiologischen Forschung mit Arzneimitteln im Sinne von Guter Epidemiologischer Praxis weiter zu verbessern.

Des Weiteren konnte die aktuelle Umfrage bestätigen, dass die vfa-Mitgliedsunternehmen seit der Veröffentlichung der vfa-Empfehlungen im Mai 2007 diese Selbstverpflichtung in allen wesentlichen Aspekten erfolgreich umsetzen konnten. Die Ergebnisse der Umfrage aus dem Jahr 2008, die bereits wenige Monate nach der Veröffentlichung der vfa-Empfehlungen erfolgte, konnten damit bestätigt werden.

Die Empfehlungen der Verbände und Bundesoberbehörden bilden gleichfalls eine Basis für angewandte Qualitätsstandards bei NIS/AWB, die sich den Qualitätsvorgaben für klinische Prüfungen weiter angenähert haben. Aufgrund des unterschiedlichen Charakters dieser Forschungsformen sowie unterschiedlicher nationaler gesetzlicher Regelungen für klinische Prüfungen einerseits und NIS/AWB andererseits, sind der jeweiligen Forschungsform angemessene qualitätssichernde Maßnahmen anzuwenden. Es ist hierbei klar zu unterscheiden zwischen den gesetzlichen und regulatorischen Anforderungen an Studien gemäß der Grundsätze zu „Good Clinical Practice“ und Nicht-GCP-Studien.

Beispielsweise können auch in Nicht-GCP-Studien Audits durch unabhängige Qualitätssicherungseinheiten sachgerechte Maßnahmen darstellen, werden jedoch in ihrem Umfang und in ihrer Ausführung immer den Dimensionen und Anforderungen von NIS/AWB gerecht werden müssen. Eine Überprüfung der regelkonformen Durchführung von NIS/AWB durch externe Dienstleister darf regelmäßig vor und während des Verlaufs der Untersuchungen als sinnvoll und notwendig angesehen werden, um die Einhaltung der unternehmenseigenen Standards auch durch Dritte sicherstellen zu können. Jedoch bedürfen Audits an teilnehmenden Studienzentren einer kritischen vorherigen Betrachtung hinsichtlich der tatsächlichen Aussagekraft der vorab festzulegenden Stichprobe. Dasselbe gilt für stichprobenartig durchgeführte Besuche an Studienzentren als Qualitätskontrollmaßnahmen in Anlehnung an Standards in klinischen Prüfungen.

Hierbei gilt es sorgfältig abzuwägen, inwieweit diese Maßnahmen geeignet sind, den Grundsatz der Nicht-Intervention in NIS/AWB zu gefährden, wie dies bereits 1996 von A. Koch, J. Windeler und U. Abel 1996 [19] aufgegriffen und diskutiert wurde.

Schlussfolgerungen

Der vfa repräsentiert mit seinen Mitgliedsunternehmen und deren Tochter- und Schwesterfirmen mehr als zwei Drittel des deutschen Arzneimittelmarktes und den Großteil der Forschungsaktivitäten im Arzneimittelsektor. Die dieser Umfrage zugrunde liegenden Antworten und Daten stammen aus den pharmazeutischen Unternehmen, die sowohl hinsichtlich ihrer Forschungstätigkeiten in den großen Therapie- und Indikationsgebieten wie auch bezogen auf ihre Unternehmensgröße zu den führenden Unternehmen in Deutschland zählen.

Zusammen mit den Empfehlungen der Bundesoberbehörden stellen die Empfehlungen der pharmazeutischen

Verbände Vorgaben für Qualitätsstandards in nicht-interventionellen Studien mit Arzneimitteln zur Verfügung, die sich denen in klinischen Prüfungen annähern und damit ein hohes Maß an Vertrauen in die Qualität und Validität der Daten und der Ergebnisse rechtfertigen.

Anmerkungen

Interessenkonflikte

Die Autoren sind Mitarbeiter von VFA-Mitgliedsunternehmen.

Literatur

1. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised Tripartite: Guideline for Good Clinical Practice E6 (R1). 10 June 1996. Available from: <http://www.ich.org/lob/media/media482.pdf>
2. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. Official Journal of the European Union. 2001;L 121, 1/5/2001:34-44. Available from: <http://www.eortc.be/Services/Doc/clinical-EU-directive-04-April-01.pdf>
3. Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz – AMG) Arzneimittelgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394), das durch Artikel 1 der Verordnung vom 28. September 2009 (BGBl. I S. 3172) geändert worden ist. Berlin: Bundesministerium der Justiz; 2009. Available from: http://www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/BJNR024480976.html
4. European Commission. EudraLex – Volume 9A of the Rules Governing Medicinal Products in the European Union: Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use. 2008. Available from: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-9/pdf/vol9a_09-2008_en.pdf
5. European Parliament; Council of the European Union. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the community code relating to medicinal products for human use. Official Journal of the European Union. 2001;L 331, 28/11/2001:67-128. Available from: http://www.edctp.org/fileadmin/documents/ethics/DIRECTIVE_200183EC_OF_THE_EUROPEAN_PARLIAMENT.pdf
6. International Epidemiological Association (IEA) European Federation. Good Epidemiological Practice (GEP) – IEA Guidelines for proper conduct of epidemiological research. November 2007.
7. International Society for Pharmacoepidemiology (ISPE). Guidelines for Good Pharmacoepidemiology Practices (GPP). Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2008;17(2):200-8. DOI: 10.1002/pds.1471
8. Arbeitsgruppe Epidemiologische Methoden der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie (DAE). Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung von Guter Epidemiologischer Praxis (GEP). April 2004. Available from: http://www.gmds.de/publikationen/1b_LeitlinienUndEmpfehlungen_April2004.pdf
9. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM); Paul-Ehrlich-Institut (PEI). Gemeinsame Empfehlungen des BfArM und PEI zur Planung, Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen [Stand: 7. Juli 2010]. 2010. Available from: http://www.pei.de/cln_170/nn_475588/SharedDocs/Downloads/pu/klin-pruef/100707-awb-kommentierung-fachkreise,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/100707-awb-kommentierung-fachkreise.pdf
10. Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (VFA). VFA-Empfehlungen zur Verbesserung der Qualität und Transparenz von nicht-interventionellen Studien [31. Januar 2007]. 2007. Available from: [http://infomed.mds-ev.de/sindbad.nsf/0/f99eec1f4951d5c6c12572c800335eee/\\$FILE/VFA-Empf-NIS_070131.pdf](http://infomed.mds-ev.de/sindbad.nsf/0/f99eec1f4951d5c6c12572c800335eee/$FILE/VFA-Empf-NIS_070131.pdf)
11. Sickmüller B, Breitkopf S. "Points to Consider" zu Anwendungsbeobachtungen. Empfehlungen des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie zur Durchführung von Anwendungsbeobachtungen. Pharm Ind. 2009;71(5):764-9. Available from: http://www.bpi.de/fileadmin/media/bpi/Downloads/Membernet/Geschaeftsfelder/Arzneimittelsicherheit/Aufsaeetze_Fachartikel_wiss_Publikationen/2009-05-15%20BPI%20Sickm%C3%BCller,%20Breitkopf%20Points%20to%20Consider%20zu%20Anwendungsbeobachtungen%20Pharm.%20Ind%2071,%20Nr.%205,%20764%E2%80%93769%20%282009%29.pdf
12. Theobald K, Capan M, Herbold M, Schinzel S, Hundt F. Quality assurance in non-interventional studies. GMS Ger Med Sci. 2009;7:Doc29. DOI: 10.3205/000088
13. Hahn M, Bethke TD, Hecht A, Henn D, Ruppert T, Hundt F. Qualitätssichernde Maßnahmen in nicht-interventionellen Studien: Ergebnisse einer Umfrage unter den Mitgliedsunternehmen des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller [Quality assurance measures in non-interventional studies: Results of a survey among the members of the Association of Research-Based Pharmaceutical Companies]. GMS Ger Med Sci. 2008;6:Doc12. Available from: <http://www.egms.de/en/gms/2008-6/000057.shtml>
14. Bayerische Landesärztekammer. Berufsordnung für die Ärzte Bayerns: Bekanntmachung der Neufassung vom 1. August 2005. Bayerisches Ärztebl. 2005;60(Spezial 2). Available from: http://www.blaek.de/presse/aerzteblatt/2005/SD_Berufsordnung.pdf
15. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Die Bedeutung nicht interventioneller Studien für die Bewertung der Wirksamkeit und der Sicherheit von Arzneimitteln. 29.08.2006. Available from: http://www.bfarm.de/cln_103/sid_763994FB5078BBFE4E185A4A53F238D6/DE/BfArM/Termine-und-Veranstaltungen/Dialog_und_Sonstige/2006/060829-Dialog.html
16. Concato J, Shah N, Horwitz RI. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. N Engl J Med. 2000;342(25):1887-92. DOI: 10.1056/NEJM200006223422507
17. Benson K, Hartz AJ. A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. N Engl J Med. 2000;342(25):1878-86. DOI: 10.1056/NEJM200006223422506
18. Vandembroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, Poole C, Schlesselman JJ, Egger M: STROBE Initiative. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. Epidemiology. 2007;18(6):805-35. DOI: 10.1097/EDE.0b013e3181577511
19. Koch A, Windeler J, Abel U. Anwendungsbeobachtungen: zu Begriff und Nutzen [Therapeutic indications: on the concept and applications]. Med Klin (Munich). 1996;91(2):103-5.

Korrespondenzadresse:

Michael Hahn
Medical Quality & Compliance, Pfizer Pharma GmbH,
Linkstraße 10, 10785 Berlin, Deutschland
michael.hahn@pfizer.com

Artikel online frei zugänglich unter

<http://www.egms.de/en/journals/gms/2010-8/000118.shtml>

Eingereicht: 15.09.2010

Überarbeitet: 06.10.2010

Veröffentlicht: 27.10.2010

Bitte zitieren als

Hahn M, Ruppert T, Bethke TH, Hundt F. Results of a survey on applied quality standards in non-interventional studies among the members of the German Association of Research-based Pharmaceutical Companies. *GMS Ger Med Sci.* 2010;8:Doc29.
DOI: 10.3205/000118, URN: urn:nbn:de:0183-0001188

Copyright

©2010 Hahn et al. Dieser Artikel ist ein Open Access-Artikel und steht unter den Creative Commons Lizenzbedingungen (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/deed.de>). Er darf vervielfältigt, verbreitet und öffentlich zugänglich gemacht werden, vorausgesetzt dass Autor und Quelle genannt werden.